



УДК 616.24-002-053.2:615.33-085+615.036.8

МОКИЯ-СЕРБИНА С.А., ЛИТВИНОВА Т.В., ПЛОХИНОВ Г.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог, Украина

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ: современные подходы к продолжительности антибиотикотерапии

Резюме. Антибиотикотерапия признана единственным научно обоснованным методом лечения пневмонии, конечный результат которой зависит от правильно выбранного антибиотика и оптимальной продолжительности его введения, что гарантирует достижение микробной эрадикации. В статье обсуждаются вопросы продолжительности антибиотикотерапии при внебольничной неосложненной пневмонии у детей. Отмечена тенденция к сокращению сроков использования антибиотиков даже при тяжелых вариантах течения заболевания. Показано, что в настоящее время серьезная доказательная база, которая бы надежно аргументировала достаточную продолжительность 5-дневных курсов антибиотикотерапии, отсутствует. Предложено рассматривать 7–10-дневный курс лечения как оптимальную продолжительность эффективной терапии неосложненной пневмонии. Реализация концепции коротких курсов антибактериальной терапии возможна только под контролем уровня прокальцитонина.

Ключевые слова: дети, антибиотикотерапия, внебольничная неосложненная пневмония.

Эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) составляет основу лечения внебольничных пневмоний (ВП). Целями АБТ являются эрадикация возбудителя, разрешение клинических симптомов заболевания и предотвращение развития лекарственной устойчивости [7].

Следует отметить, что микробный спектр пневмоний за последние 20–30 лет существенно расширился и этот процесс продолжается и дальше. Наряду с известными пневмотропными возбудителями появились новые, значительно изменившие и углубившие традиционные представления о легочных воспалениях [9]. От 8 до 40 % пневмоний у детей имеют смешанную бактериальную или вирусно-бактериальную этиологию. Смешанная инфекция способствует более тяжелому течению болезни и удлиняет сроки госпитализации [18]. Между тем в повседневной клинической практике в отношении абсолютного большинства внебольничных инфекций у детей доказательств эрадикации возбудителя получить не удается.

Наряду с эпидемиологическими причинами, в том числе высокой динамикой передачи инфекции в детских коллективах, организм ребенка в отличие от взрослого сам по себе предрасполагает к высокой респираторной заболеваемости — и по причине от-

сутствия «иммунного опыта» в отношении респираторных возбудителей, и в связи с особенностями анатомического строения (небольшие размеры и узость дыхательных путей), физиологических процессов (меньшие запасы энергии, что быстро истощает компенсаторные возможности увеличения объема дыхания). В отличие от взрослых у детей недостаточно сформирован механизм быстрого интерферонового ответа на воздействие вирусной инфекции, что приводит к более высокой антигенной нагрузке организма; снижена эффективность адаптивного звена иммунного ответа [11].

Эмпирический выбор антибиотика для стартовой терапии ВП базируется на знаниях о вероятных

Адреса для переписки с авторами:

Мокія-Сербина Светлана Алексеевна

E-mail: mokiya@ukr.net

Литвинова Татьяна Валерьевна

E-mail: litviniova_008@ukr.net

Плохинов Геннадий Александрович

E-mail: plohinoff84@gmail.com

© Мокія-Сербина С.А., Литвинова Т.В.,

Плохинов Г.А., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

потенциальных возбудителях и их чувствительности к антибиотикам с учетом возраста пациента, клинических особенностей заболевания, предшествующей антибактериальной терапии.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивается в течение 48–72 часов. Среди госпитализированных количество детей с ВП, не отвечающих на лечение, составляет 8–25 % [4, 10]. Эксперты общества педиатрических инфекций (PIDS) и общества инфекционистов Америки (IDSA) рекомендуют для подтверждения неэффективности эмпирической стартовой терапии использовать клинические, лабораторные и рентгенологические данные. Прежде всего это основные клинические показатели: персистирование или усугубление лихорадки; учащенное, стонущее дыхание, втяжение податливых мест грудной клетки, цианоз; персистирующая тахикардия; насыщение кислородом < 90 % при дыхании комнатным воздухом; потребность в снабжении кислородом или вентиляции легких; «токсическое состояние» (оценка по клиническим признакам или изменению психического статуса); боль в грудной клетке; выраженность патологических шумов в легких или отсутствие шумов при аускультации либо тупость при перкуссии. Лабораторные и/или рентгенологические данные включают: число лейкоцитов в периферической крови, количество и процентное содержание незрелых форм нейтрофилов; концентрацию маркеров воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок); выделение возбудителя при культуральном исследовании. Под возбудителями заболеваний, не отвечающими на лечение, понимают микроорганизмы, резистентные к проводимой терапии либо чувствительные к назначенным препаратам, но при неадекватном их количестве в инфицированных тканях, неадекватном дренировании эмпиемы и абсцесса либо неадекватной длительности терапии; обширном вовлечении паренхимы, наличии или увеличении количества жидкости в плевре либо возникновении абсцесса легких или некротизирующей пневмонии, что подтверждается визуализирующими методами (рентгенография, ультрасонография, компьютерная томография). При неуспехе стартовой терапии госпитализированных больных эксперты рекомендуют расширение спектра АБТ [20].

Продолжительность АБТ должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя, эрадикацию которого обеспечивают иммунологические механизмы организма. О предполагаемой эрадикации возбудителя свидетельствуют обратное развитие симптомов заболевания и стойкая апирексия, достигаемые в первые трое суток лечения, которые коррелируют со снижением микробной нагрузки или даже с эрадикацией возбудителя [15]. При этом наиболее чувствительным из критериев эффективности и «достаточности» АБТ у взрослых является стойкая нормализация температуры тела ($\leq 37,5^\circ\text{C}$) на протяжении 48–72 ч при положительной динамике других симптомов и от-

сутствии признаков клинической нестабильности (частота сердечных сокращений $\leq 100/\text{мин}$; частота дыхания $\leq 24/\text{мин}$; систолическое АД ≥ 90 мм рт.ст.; сатурация $\text{O}_2 \geq 92\%$ при дыхании комнатным воздухом) [21].

Однако для диагностики бактериальной инфекции, особенно тяжелой, оценка внешнего вида и поведения ребенка значительно важнее, чем показания температуры тела. Признаки, которые позволяют оценить тяжесть интоксикации у ребенка при ВП, включают: резкое нарушение общего состояния, снижение активности ребенка, раздражительность (при прикосновении), вялость, сонливость (сон более длительный), отсутствие глазного контакта при осмотре, отказ от еды и питья, яркий свет вызывает боль [1].

Следовательно, серьезной доказательной базы, аргументирующей продолжительность применения антибиотиков при ВП у детей, нет. Критерием для принятия решения о прекращении антибиотикотерапии при лечении неосложненных форм пневмонии у детей является клиническое выздоровление. Если имеется полный регресс симптомов заболевания, то антибактериальные препараты должны быть отменены даже в ситуациях, когда сохраняются остаточные рентгенологические изменения. При достижении стойкого клинического эффекта (отсутствие лихорадки, токсикоза, дыхательной недостаточности и локальной экссудации в легких) терапия антибиотиками должна продолжаться еще 2–3 дня. Считается недопустимым ранее (на 3–5-й день) прекращение терапии антибиотиками (кроме азитромицина), так как при этом не достигается эрадикация возбудителей, потенцируется развитие их резистентности. Продолжительность курса антибактериальной терапии при неосложненной ВП составляет не более 7–10 дней. При пневмониях хламидийной, микоплазменной этиологии может быть оправдан 14-дневный курс терапии макролидами, за исключением случаев, когда используется азитромицин [3–5, 8]. По мнению экспертов общества педиатрических инфекций и общества инфекционистов Америки, лучше всего изучены курсы антимикробной терапии длительностью 10 дней, хотя более короткие курсы могут быть столь же эффективными, особенно при заболеваниях легкой степени тяжести, которые лечатся в амбулаторных условиях [20].

В Канаде лечение пневмоний без осложнений также рекомендуется проводить в течение 7–10 дней [16].

В научно-практической программе ВП, принятой в 2010 году в Российской Федерации, было указано, что в большинстве случаев продолжительность АБТ при ВП составляет 7–14 дней и зависит от наличия сопутствующей патологии, тяжести и течения заболевания. В то же время было отмечено, что в последние годы отмечается тенденция к сокращению сроков использования антибиотиков (вплоть до 3 дней), даже при тяжелом варианте течения пневмонии [2].

Участники круглого стола по рациональной антибиотикотерапии распространенных заболеваний детского возраста считают достаточным 5-дневный курс лечения бета-лактамами антибиотиками не тяжелых ВП [6].

Эксперты национальных и международных рекомендаций длительность антибиотикотерапии ВП у взрослых оценивали прежде всего по клинко-лабораторной динамике заболевания, но признавали, что серьезной доказательной базы, которая бы ее аргументировала, нет. Согласно рекомендациям Американского общества инфекционных болезней (IDSA), пациенты должны получать лечение минимум 5 дней, не лихорадить в течение 48–72 ч и не иметь клинических проявлений нестабильного состояния. Большая длительность АБТ необходима, если первоначальная терапия была неактивна в отношении идентифицированного патогена или есть внегочные осложнения [21].

В исследовании S. Alberti было показано, что у большинства пациентов достижение клинической стабильности происходит на 7-е сутки согласно критериям ATS, 2001 [12].

Эксперты Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского респираторного общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) считают, что у пациентов, отвечающих клинически на лечение, продолжительность антибиотикотерапии не должна превышать 8 дней [16].

Биомаркеры, в частности прокальцитонин, могут помочь определиться с более короткой длительностью лечения. При уровне прокальцитонина ниже 0,25 мкг/л от введения антибиотиков можно воздержаться [18].

В рамках систематического обзора и метаанализа, проведенного T. Navey и соавт. (2011 г), было показано, что длительность антибиотикотерапии при бактериемии определяется видом возбудителя: от 10 дней для пневмококковой бактериемической пневмонии до 14–21 дня в случае пневмонии, вызванной *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Legionella pneumophila* [17].

В последние годы наблюдается тенденция к сокращению сроков использования антибиотиков (менее 7 дней) даже при тяжелом варианте течения внебольничной пневмонии. В связи с этим было проведено несколько оригинальных исследований, обосновывающих короткие курсы АБТ при пневмонии у детей.

Рандомизированное клиническое исследование, проведенное итальянскими педиатрами, включало 310 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, больных неосложненной пневмонией. В контрольной группе антибиотики были назначены всем детям, в основной группе — 85,8 % пациентов, уровень прокальцитонина у которых составил более 0,25 мкг/л. В дальнейшем в основной группе антибиотики отменялись при снижении прокальцитонина до 0,25 мкг/л, в контрольной группе длительность АБТ составляла от 7 до 14 дней, в зависимости от тяжести. Средняя

длительность АБТ составила в основной группе 5,37 дня, в контрольной — 10,96 дня. При этом в контрольной группе в несколько раз чаще наблюдалась антибиотикоассоциированная диарея (5,2 % против 3,9 %). В ходе дальнейшего наблюдения не было выявлено различий между группами в результате лечения, частоте рецидивов респираторных инфекций и необходимости назначения повторных курсов антибиотиков в ближайший месяц [14].

D. Greenberg и соавт. (2014) сопоставили эффективность и безопасность 3-, 5- и 10-дневного приема амоксициллина в дозе 80 мг/кг/сутки при нетяжелой ВП у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Эффективность 5- и 10-дневных циклов составила 100 %, а 3-дневного — только 60 % [19].

Наиболее масштабным оказалось рандомизированное исследование, проведенное в Пакистане, которое включало 2037 детей в возрасте от 3 до 59 месяцев с тяжелой пневмонией без осложнений. В ходе исследования была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность 5-дневного курса домашнего лечения амоксициллином *per os* (80–90 мг/кг в день два раза; n = 1025) и стационарного с назначением в течение 48 часов парентерально ампициллина (100 мг/кг за 4 раза в день) и в следующие 3 дня перорально амоксициллина (80–90 мг/кг в течение дня; n = 1012). При этом неудачное лечение было отмечено у 87 (8,6 %) — в госпитализированной группе и у 77 (7,5 %) — в амбулаторной группе [7]. Таким образом, исследователи подтверждают возможность достижения клинической стабильности после пятидневного курса лечения у большинства детей с тяжелой пневмонией.

Анализ результатов проведенных немногочисленных клинических исследований свидетельствует о сравнительной терапевтической эффективности коротких и стандартных (традиционных) курсов АБТ у детей с неосложненным течением ВП.

Однако обоснование коротких курсов антибиотикотерапии должно определяться также с учетом сопутствующей патологии, наличия или отсутствия бактериемии, тяжести течения заболевания, фармакодинамических и фармакокинетических данных антибиотика.

Ввиду отсутствия серьезной доказательной базы на современном этапе, которая бы надежно аргументировала достаточную продолжительность 5-дневных курсов антибиотикотерапии, 7–10-дневный курс лечения следует рассматривать как оптимальную продолжительность эффективной терапии. Основным критерием для принятия решения о прекращении антибактериальной терапии является регресс клинических симптомов (отсутствие лихорадки, токсикоза, дыхательной недостаточности и локальной экссудации в легких). Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является основанием к продолжению введения антибиотика. Реализация концепции коротких курсов возможна только под контролем уровня прокальцитонина.

Список литературы

1. Баранов А.А. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [Электронный ресурс] / А.А. Баранов // Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей. — 2014. — Режим доступа до ресурсу: <http://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/677/original/>
2. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2011. — 63 с.
3. Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей // ВСП. — 2012. — № 2. — С. 22-29.
4. Петченко А.И., Лучанинова В.Н., Кныш С.В., Шеметова Е.В. Возрастные особенности течения внебольничной пневмонии у детей // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 2. — С. 141-145.
5. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Страчунского // КМАХ. — 2007. — № 3. — С. 200-210.
6. Резолюция участников круглого стола по рациональной антимикробной терапии распространенных заболеваний детского возраста 24 февраля 2010 г. (г. Киев) // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 13-15.
7. Сінопальніков А.І. Короткі курси антимікробної хіміотерапії: нова парадигма лікування хворих позалікарняною пневмонією? / А.І. Сінопальніков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2013. — № 2. — С. 86-95.
8. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, Ю.Б. Белоусов. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
9. Шихнебиев Д.А. Современные подходы к антимикробной терапии внегоспитальных пневмоний (обзор литературы) / Д.А. Шихнебиев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 4. — С. 101-104.
10. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста / А.С. Левина, И.В. Бабченко, Е.В. Шарипова и др. // Пульмонология. — 2014. — № 5. — С. 62-66.
11. Adkins B. Neonatal adaptive immunity comes of age / B. Adkins, C. LeClerc, S. Marshall-Clarke // Nat. Rev. Immunol. — 2004. — № 4. — P. 553-564. — doi:10.1038/nri1394.
12. Aliberti S., Blasi F. Clinical Stability versus Clinical Failure in Patients with Community-Acquired Pneumonia // Semin. Resp. Crit. Care Med. — 2012. — 33. — P. 284-291. — PMID: 22718214.
13. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalence trial / T. Hazir, L. Fox, Y. Nisar et al. // Lancet. — 2008. — № 371. — P. 49-56. — doi:10.1016/S0140-6736(08)60071-9.
14. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and Atypical Bacterial Infections in Children 2-5 Years of Age with Community-Acquired Pneumoniae / S. Esposito, S. Bosis, R. Cavagna et al. // Clinical Infectious Diseases. — 2002. — № 35. — P. 1345-1352. — doi: 10.1086/344191.
15. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management / J. G. Bartlett, R. F. Breiman, L. A. Mandell et al. // Clin. Infect. Dis. — 1998. — № 26. — P. 811-88. — doi: 10.1086/513953.
16. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention / M. Niederman, L. Mandell, A. Anzueto et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — № 163. — P. 1730-1754. — doi: 10.1164/ajrccm.163.7.at1010.
17. Havey T. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis / T. Havey, R. Fowler, N. Daneman // Crit. Care. — 2011. — № 15. — P. 267. — doi: 10.1186/cc10545.
18. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial / M. Christ-Crain, D. Stoltz, R. Bingisser et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — № 174. — P. 84-93. — doi: 10.1164/rccm.200512-1922OC.
19. Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial / D. Greenberg, N. Givon-Lavi, Y. Sadaka et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2014. — № 33(2). — P. 136-142. — doi: 10.1097/INF.0000000000000023.
20. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 53, № 7. — P. 25-76. — doi: 10.1093/cid/cir531.
21. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults / L. Mandell, J. Bartlett, S. Dowell et al. // Clin. Inf. Dis. — 2003. — № 37. — P. 1405-1433. — doi: 10.1086/380488.

Получено 24.02.16 ■

Мокія-Сербіна С.О., Літвінова Т.В., Плохінюв Г.О.
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
м. Кривий Ріг, Україна

ПОЗАЛІКАРНЯНА ПНЕВМОНІЯ В ДІТЕЙ: сучасні підходи до тривалості антибіотикотерапії

Резюме. Антибіотикотерапія визнана єдиним науково обґрунтованим методом лікування пневмонії, кінцевий результат якої залежить від правильно обраного антибіотика й оптимальної тривалості його введення, що гарантує досягнення мікробної ерадикації. У статті обговорюються питання тривалості антибіотикотерапії при позалікарняній неускладненій пневмонії в дітей. Відзначено тенденцію до скорочення термінів використання антибіотиків навіть при тяжких варіантах перебігу захворювання. Показано, що на сьогодні серйозна доказова база, яка б надійно аргументувала достатню тривалість 5-денних курсів антибіотикотерапії, відсутня. Запропоновано розглядати 7–10-денний курс лікування як оптимальну тривалість ефективної терапії неускладненої пневмонії. Реалізація концепції коротких курсів антибактеріальної терапії можлива тільки під контролем рівня прокальцитоніну.

Ключові слова: діти, антибіотикотерапія, позалікарняна неускладнена пневмонія.

Mokija-Serbina S.O., Litvinova T.V., Plokhinov H.O.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy
of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Kryvyi Rih, Ukraine

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN: Current Approaches to the Duration of Antibiotic Therapy

Summary. Antibiotic therapy is recognized as the only scientifically valid method for the treatment of pneumonia, the outcome of which depends on proper antibiotic and the optimal duration of its administration that ensures the achievement of microbial eradication. The article discusses the duration of antibiotic therapy in uncomplicated community-acquired pneumonia in children. There was a trend to a reduction in the duration of antibiotic use, even with severe cases of the disease course. It is shown that currently there is no serious evidence base that would reliably show the enough duration of 5-day course of antibiotic therapy. It is proposed to consider 7–10 day course of treatment as the optimal duration of effective therapy for uncomplicated pneumonia. Implementation of the concept of short courses of antibiotic therapy is possible only under the supervision of the procalcitonin level.

Key words: children, antibiotic therapy, uncomplicated community-acquired pneumonia.